



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

THAINÁ BERBERT GELELETE

APLICAÇÃO DAS CIÊNCIAS ÔMICAS

Trabalho de conclusão de curso apresentado em formato de artigo científico ao UniCEUB como requisito final para a conclusão do curso de Bacharel em Biomedicina, sob a orientação do Professor Paulo Queiroz.

Brasília

2020

RESUMO

Aplicação das ciências ômicas.

Thainá Berbert Gelelete (Acadêmica de Biomedicina)
Paulo Roberto Martins Queiroz (Professor Orientador do UniCeub)

As Ciências Ômicas permitem caracterizar, identificar e quantificar componentes em sistemas celulares, a fim de entender cada vez melhor os processos intracelulares e extracelulares de um determinado organismo. Esse trabalho teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica a respeito dos conceitos e aplicações das ciências ômicas para o entendimento dos processos biológicos. A metodologia usada foi uma revisão bibliográfica narrativa com estudos publicados em artigos, revistas, jornais e outros dentre o tempo de 1990 até 2020. Essa ciência, como todas as outras, tem subdivisões para analisar partes específicas como a genômica que analisa o material genético, a transcriptômica analisando a transcrição do genoma, proteômica visando entender as proteínas e a metabolômica para entender os metabólitos. Para uma análise conjunta, a Bioinformática tem a finalidade de organizar, interpretar, analisar e armazenar todos os dados de todas as áreas das Ciências Ômicas. Isso ajuda na identificação de doenças ainda no início corroborando com um bem estar e na saúde do indivíduo, quando o foco é a área médica; melhoramento genético de cultivos, impactando a agricultura; inovações no entendimento do genótipo/fenótipo em organismos e assim compreendendo melhor seus processos evolutivos.

Palavras-chave: Ciências ômicas; Genômica; Proteômica; Metabolômica; Bioinformática

ABSTRACT

Application of omic sciences.

The Omic Sciences allow us to characterize, identify and quantify components in cellular systems, in order to better understand the intracellular and extracellular processes of a given organism. This work aimed to carry out a bibliographic review on the concepts and applications of omic sciences to understand biological processes. The methodology used was a narrative bibliographic review with studies published in articles, magazines, newspapers and others between 1990 and 2020. This science, like all others, has subdivisions to analyze specific parts like genomics that analyze genetic material, transcriptomics analyzing genome transcription, proteomics to understand proteins and metabolomics to understand metabolites. For a joint analysis, Bioinformatics has the purpose of organizing, interpreting, analyzing and storing all the data from all areas of Omic Sciences. This helps in the identification of diseases even at the beginning, corroborating with the individual's well-being and health, when the focus is on the medical area; genetic improvement of crops, impacting agriculture; innovations in the understanding of the genotype / phenotype in organisms and thus better understanding their evolutionary processes.

Keywords: omic sciences; Genomics; Proteomics; Metabolomics; Bioinformatics

1. INTRODUÇÃO

Para inovar e melhorar a análise global de um sistema biológico houve a necessidade do desenvolvimento das “Ciências Ômicas”, uma vez que, essa tecnologia permite caracterizar, identificar e quantificar componentes em sistemas celulares, a fim de entender cada vez melhor os processos intracelulares e extracelulares que ocorrem em um determinado organismo (GUIO, 2015).

Para o melhor entendimento, dividiu-se em 4 principais áreas: Genômica, Transcriptômica, Proteômica e Metabolômica. Para a junção dessas áreas e um melhor entendimento global, conta-se com a ajuda da Bioinformática com programas que unem todos os dados trazidos dessas quatro áreas (OBESO et al., 2018)

A Genômica se dá pela aquisição de dados advindos do genoma, sendo ela toda a sequência do material genético do organismo em estudo. Essa ciência, como todas as outras, pode ter subdivisões para analisar partes específicas como, por exemplo, a filogenômica, que atua na reconstrução da história evolutiva de uma espécie (CARLOS et al., 2014).

Já a Transcriptômica analisa os RNA's que atuam na célula durante a expressão gênica (VON REUMONT, 2018) e que estão relacionadas com as adaptações fisiológicas da célula.

A Proteômica se refere a todas as proteínas oriundas da expressão gênica. Por meio dessa ciência pode-se focar na investigação de um grupo específico de proteínas que são expressas por uma célula em uma determinada condição (CIFANI et al., 2017).

Por fim, a Metabolômica quantifica e qualifica o resultado da atividade das proteínas, os chamados metabólitos mostrando as concentrações e as influências sofridas por fatores genéticos e externos (PSYCHOGIOS et al., 2011).

Para uma análise conjunta, a Bioinformática tem a finalidade de organizar, interpretar e armazenar todos os dados de todas as áreas das Ciências Ômicas para entender e simular como os processos biológicos funcionam em uma célula (MORENO, 2014).

Essa ciência tem grande importância pois pode assim, identificar pequenas diferenças no organismo e indicar mudanças para patologias, adaptações, melhorias genéticas, entre outros. Isso ajuda na identificação de doenças ainda no início contribuindo para a melhoria na saúde humana; aprimoramento genético de cultivos, impactando a agricultura; inovações no entendimento do genótipo/fenótipo em organismos e assim compreendendo melhor seus processos evolutivos (MORENO, 2014).

Esse trabalho teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica a respeito dos conceitos e aplicações das ciências ômicas para o entendimento dos processos biológicos.

1. MÉTODOS

O trabalho foi escrito por meio de uma revisão bibliográfica narrativa, onde são utilizados estudos publicados em livros, artigos, revistas, periódicos, simpósios, seminários, dentre outros. Todo o trabalho se baseia em dados e informações já descritas, sem novos conhecimentos porém com um apanhado de informações durante um período definido (BRASILEIRO, 2013).

A pesquisa foi realizada através de buscas nos sítios PubMed, Google acadêmico, Science Direct, Mendeley, Scielo, como também, em revistas e jornais especializados no assunto.

Foram usadas as palavras-chave: Ciências Ômicas, Genômica, Metabolômica, Proteômica e Transcriptômica.

A seleção de artigos foi realizada desde o Projeto Genoma (iniciado em 1990), onde se deu o início das Ciências Ômicas com a genômica, até o ano de 2020 com todos os ramos de atuação.

Os idiomas utilizados para as pesquisas foram o Português, Inglês, Espanhol e Francês.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1. Histórico

Essa nova tecnologia nomeada por ciências ômicas, teve início em 1990 com o Projeto Genoma Humano, desenvolvido por Eric D. Green, James D. Watson e Francis S. Collins no Centro Nacional de Pesquisa do Genoma Humano dos EUA (renomeado como Instituto Nacional de Pesquisa do Genoma Humano: NHGRI) por onde se quis sequenciar todos os três bilhões de pares de bases do ser humano (GREEN et al., 2015). Junto a isso, havia projetos de sequenciamento de outros seres vivos, como *Arabidopsis thaliana*, *Drosophila melanogaster*, *Escherichia coli* e *Mus musculus* (VENTER et al., 2001).

Em 2003, o Projeto Genoma Humano foi finalizado e com ele obteve-se uma grande revolução na área da saúde humana como, por exemplo:

- Medicina: Se mostrou eficiente nos tratamentos personalizados indicando ao médico qual a melhor dose de um medicamento e se ele está ou não fazendo efeito como desejado. Essa forma de tratamento também é conhecida como medicina de precisão, pois assim é feita a análise específica de cada organismo, tornando a medicina mais precisa e exata (LAU et al., 2018);
- Biomedicina: Auxilia na realização, criação e interpretação de exames além dos métodos usados na pesquisa serem ainda mais focados no objetivo final. Tanto nos exames quanto na pesquisa, utilizando as técnicas descritas por essa ciência, o objetivo final se torna mais rápido, específico e preciso pois são metodologias próprias para cada setor de trabalho (MANZONI et al., 2018);
- Nutrição: Nessa área, é aplicada a nutrigenômica. Essa parte da ciência é responsável por, através da alimentação, complementar o tratamento de doenças relacionadas a alimentação como a obesidade. Essa é a doença mais estudada por essa área por se tratar de uma comorbidade de alta preocupação. É por meio da nutrigenômica que pode-se avaliar o papel de alimentos para o tratamento dessa doença. Além do tratamento, é possível uma prevenção de outras doenças sendo tudo isso estudado e

avaliado mediante ao que se resulta na nutrigenômica (RAMOS-LOPEZ et al., 2017).

Esse estudo e avanço tecnológico do projeto Genoma Humano se deu através de uma metodologia que resultou nas Ciências Ômicas (GREEN et al., 2015).

Essa técnica, para melhor estudo e entendimento foi dividida em quatro grandes e principais áreas: Genômica, Transcriptômica, Proteômica e Metabolômica. Com esse aparato tecnológico foi possível avaliar um indivíduo desde sua formação (partindo de onde tudo começa, no material genético) até o resultado final (sendo ele o organismo completo e todo o seu funcionamento). Para que esse compilado de informações sejam avaliadas como um único grupo, se faz necessária a ajuda da Bioinformática. Essa ferramenta corrobora com o tratamento global de todas as informações obtidas e como elas se intercomunicam e interagem, permitindo a avaliação de pequenos detalhes separadamente (particularidades pontuais) até o organismo completo, tal qual um ser humano como um todo, tudo o que produz e seu funcionamento, passando por todo o processo de construção e constituição (BOTERO et al., 2018).

3.2. Genômica

Essa categoria estuda o genoma (material genético) do organismo. Esse estudo se dá pelo sequenciamento, através da técnica de Nova Geração de Sequenciamento (NGS) do genoma e em seguida a análise desse resultado. Ou seja, por esse processo, juntamente com a bioinformática, temos acesso às bases nitrogenadas do organismo mostrando como estão dispostas e organizadas, por meio de algoritmos definidos em programas de computador. São analisados todo o genoma desde os pequenos detalhes (sejam eles mutações de ponto, apenas uma base nitrogenada sofreu mudança) até uma modificação maior (em que pode ocorrer mudanças em uma parte maior da fita) (DEL GIACCO et al., 2012).

A análise permite identificar novos genes mostrando mudança da espécie e variação (polimorfismo) em que se diferenciam os indivíduos, indícios de uma mudança genética mostrando a formação de doença ou identificando um fator predisponente, uma nova característica a partir de comparações de dois ou mais sequenciamentos de uma mesma espécie, avalia ainda o melhoramento genético no qual é muito utilizado na Agropecuária, por exemplo para o desenvolvimento de uma plantação resistente a uma

praga ou que se adapte melhor ao novo clima além da detecção de doenças e seu tratamento personalizado e universal (BOTERO et al., 2018).

Dentro dessa divisão, existem subgrupos que tornam a pesquisa ainda mais específica para o que se quer, como:

- **Genômica comparativa:** São comparados genomas, após seu sequenciamento. Nesse tipo de estudo analisa-se o antes e depois de algum procedimento ou teste e, assim, é possível identificar como aquele material genético se comporta diante da situação imposta. Pode-se exemplificar com um estudo de estabilidade de um microrganismo após uma mudança de temperatura ou pH. Neste caso, a comparação irá mostrar ao pesquisador se houve alguma mudança e ou adaptação do microrganismo, direcionando o estudo de forma mais clara e precisa, pois tais mudanças podem não ser observadas de outra maneira, como na comparação dos genomas (BONHAM-CARTER et al., 2013).
- **Toxicogenômica:** É analisada a interação de produtos e medicamentos com o genoma, RNA mensageiro, proteínas e metabólitos (toxicidade). Nesse contexto podem ser estudados como o corpo humano reage a um medicamento indicando a dose para cada paciente (tratamento individual) e a dose mínima e máxima que o organismo pode suportar. Essa dose terapêutica pode variar entre organismos, por isso a importância de saber uma média inicial, que marca o início da efetividade da droga, e uma média limite para evitar uma intoxicação quando o tratamento é feito de uma forma universal (doses terapêuticas já testadas e constatadas a eficiência na maioria dos pacientes), além de uma base para o médico quando o tratamento for personalizado e individual. Visa melhorar a eficiência dos produtos químicos levando em conta os efeitos colaterais e possíveis reações no organismo (HAMADEH et al., 2002).
- **Filogenômica:** Avalia-se a distribuição genética dentro da biodiversidade possibilitando uma reconstrução da história evolutiva a partir das mudanças e adaptações (essas transformações, com o passar do tempo, podem indicar a formação de uma nova espécie, a especiação) assim, se torna possível o estudo da evolução e a construção das árvores filogenéticas. Nessas árvores, identificamos as relações de parentesco evolutivo que existem entre as espécies (BROZYNSKA et al., 2015).

A partir dessa tecnologia é possível o estudo em diversas áreas, passando pela saúde humana e animal, identificação de novos microrganismos, melhoramento agropecuário e todas as pesquisas que envolvam o material genético de um organismo (OTI et al., 2018).

Ao final do projeto Genoma Humano a ferramenta *Shot Gun* (que sequenciou o genoma humano inteiro) não operava mais com a capacidade esperada. Após um tempo, a partir do *Shot Gun* foi desenvolvida uma nova metodologia com o mesmo objetivo e uma melhor operação, chamada *Next Generation Sequencing* (NGS - Nova Geração de Sequenciamento). Essa ferramenta analisa, a partir de aparelhos, a amostra de DNA ou RNA gerando um arquivo eletrônico com as letras que representam as bases nitrogenadas (C - citosina, G - guanina, T - timina, U - uracila e A - adenina) mostrando a posição exata de cada uma (MUZZEY et al., 2015).

Porém, a demanda por esse sistema ganhou aperfeiçoamento dando origem ao que é mais utilizado hoje, a *High Throughput Sequencing* - HGS, denominado sequenciamento em larga escala (MUZZEY et al., 2015).

O HGS tem como melhorias, em relação ao NGS, a utilização de metodologias como:

- Sequenciamento por síntese (Illumina): considerada como “padrão ouro” em diversos sequenciamentos, essa ferramenta é iniciada pela fragmentação da fita do material genético e, em seguida, há a ligação de adaptadores que são pareados com DNA complementar e, assim, formando diversas fitas simples que serão lidas pela máquina e, dessa forma, sequenciadas (BRASLAVSKY et al., 2003).
- Pirosequenciamento com detecção de pirofosfato: essa técnica se baseia na mesma estratégia do sequenciamento por síntese, porém difere-se quando se utiliza da detecção da liberação de pirofosfato, nas fitas de DNA e RNA, durante a incorporação de nucleotídeos, ou seja, a cada nucleotídeo que se incorpora na fita, é liberada uma molécula de pirofosfato. Ao ser liberada, essa molécula é identificada, auxiliando no sequenciamento (AHMADIAM et al., 2000).
- Sequenciamento por ligação: utiliza a enzima ligase para detectar quais as bases que estão presentes nos fragmentos da fita em estudo (SHENDURE et al., 2008).

- Metodologia de semicondutores (Ion): nesse método o sequenciamento é feito através de um chip que possui sensores capazes de detectar o pH após liberação de H⁺, isto é, durante o processo de amplificação da fita, são liberados íons H⁺ e o pH muda de acordo com o que está sendo feito. Essa liberação é identificada pela máquina que faz o sequenciamento de acordo com o que é captado (METZKER, 2010).
- Sequenciamento de moléculas únicas (Pacific Biosciences e o Oxford Nanopore): esse procedimento consiste na detecção de fluorescência que é obtida através da reação de polimerases e moléculas que emitem cor, um scanner com um laser óptico estimulante de fluorocromos faz a leitura e libera um gráfico para interpretação. Toda essa técnica é usada para uma única molécula por vez (CHAISSON et al., 2012).

Por meio dessas técnicas, podemos fazer o mapeamento das doenças. Avalia-se o genoma da pessoa procurando identificar genes comuns em doenças (fatores predisponentes). Assim, pode-se fazer um diagnóstico precoce de um possível desenvolvimento mostrando uma predisposição do paciente para a patologia em questão. Desse modo, o acompanhamento é direcionado para um tratamento, caso haja necessidade (CHEN et al., 2019).

Outro exemplo dessa técnica foi no sequenciamento do Sars-CoV-2 que através da genômica, foi sequenciado em 48 horas após o primeiro caso confirmado. Esse sequenciamento foi feito pelo instituto Adolfo Lutz em parceria com o Instituto de Medicina Tropical da faculdade de medicina da Universidade de São Paulo e a Universidade de Oxford. Esse projeto teve coordenação de uma biomédica brasileira, Jaqueline Goes de Jesus juntamente com Claudio Tavares Sacchi. Dessa forma foi possível a identificação do vírus pelo seu genoma completo e o banco de dados para comparação dando início aos estudos relacionados (LUDWIG et al., 2020).

A análise conduzida pela genômica tem avançado cada vez mais e assim, as questões éticas têm sido mais utilizadas. Com o avanço da genômica, foi possível desenvolver metodologias para alteração, modificação e clonagem do DNA de um organismo (seja um ser humano, animal ou vegetal). Essas alterações podem ser empregadas de forma positiva como o diagnóstico precoce e até o desenvolvimento de plantas com resistências à pragas. Contudo, nem sempre é aplicada de forma benéfica.

Esse conhecimento pode ser aplicado de forma negativa quando, sem consentimento, essa informação é usada para clonagem, pesquisa sobre o indivíduo, dentre outros. Diante disso, se faz necessário o estudo ético para que essas comutações não ultrapassem os direitos humanos (GUTIÉRREZ-SAMPERIO, 2002). Um exemplo é a venda de “seu genoma por 1000 dólares” onde todo o material de uma pessoa fica exposto e salvo em um banco de dados, podendo ser usado a qualquer hora (WILLIAMS, 2002).

3.3. Transcriptômica

A Transcriptômica estuda os processos que envolvem a transcrição do DNA por meio do entendimento e funcionamento de todos os RNA's necessários para a síntese de peptídeos e polipeptídeos. O início da transcrição, o que também é estudado nessa área, se dá a partir de estímulos intracelulares e/ou extracelulares no qual desencadeiam uma cascata de sinalização para que todos os processos se iniciem (NOOKAEW et al., 2012).

Quando se avaliam os inúmeros tipos de RNA's, identificam-se quais genes estão sendo expressos ou silenciados, a intensidade da expressão, o processamento da fita de RNAm, a conversão a partir da leitura da fita de RNAm em uma sequência de aminoácidos para a formação das proteínas (WANG et al., 2009).

A transcriptômica pode ser usada para comparar as expressões gênicas entre espécies distintas ou após um experimento, detectar campos de expressões genéticas específicos, dentre outros (HAN et al., 2013).

Um exemplo é o câncer de mama. Nele, é feita a procura de possíveis mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* (fator predisponente). Esse achado não indica que a pessoa tem ou terá a doença porém é a partir do momento que esse gene começa a ser transcrito, que a paciente está desenvolvendo a doença. Nesse caso, antes dos sintomas iniciais a patologia é diagnosticada e o tratamento já pode ser iniciado (ODLE, 2017).

Quando se trata do Sars-CoV-2, pode-se citar a transcrição da proteína Spike, molécula essa de ponto crítico para a entrada do vírus na célula, ou seja, é de extrema importância para a infecção que o microrganismo possua essa proteína. A partir desse

achado, consegue-se direcionar estudos para um tratamento a partir do bloqueio da transcrição ou a destruição dessa proteína, por exemplo (PILLAY, 2020).

As principais técnicas utilizadas nessa área são os Microarrays (microarranjos de RNA) e RT-qPCR (Transcriptase reversa seguida de PCR quantitativo). Através delas, se dá a análise da expressão gênica (CHAMBERS et al., 2019).

- Microarrays: analisa a expressão gênica pela tecnologia da hibridação de alvos inicialmente marcados por sondas, sinalizando os genes de interesse para o estudo. Nesse processo, pode-se identificar se o organismo em questão tem ou não a sequência de genes marcada (genes esses que darão origem a uma proteína específica). Essa proteína indicará mutações, doenças pré-existentes dentre outros, porém esta técnica é extremamente específica, pois mostra apenas o que está marcado pela sonda (PAGE et al., 2007). Essa detecção é feita por amplificação, ou seja, a parte que foi marcada pela sonda sofre uma amplificação exponencial pela PCR e é detectada na Eletroforese (ALEXANDER et al., 2002).
- RT-qPCR tem como característica, pela fluorescência emitida a cada ciclo de uma reação de PCR, a detecção e quantificação de um determinado material genético definido pelo reagente específico para cada caso, isto é, a cada ciclo de replicação da PCR, a molécula marcada pela sonda emite fluorescência que é captada pelo aparelho mostrando, em tempo real através de um gráfico, que houve detecção do material genético na amostra. A principal vantagem desse método é o tempo para o resultado, sendo imediato pois mostra na mesma hora que a fluorescência é captada. Assim é possível analisar se há material genético na amostra e a quantidade. Tendo a certeza da existência desse gene, pode-se presumir que haverá a transcrição dele e a produção da proteína (KUBISTA et al., 2006).

Uma aplicação desse sistema é a detecção no perfil de expressão gênica de células tumorais, quer dizer que, por meio da transcriptômica podemos identificar se o organismo está transcrevendo um gene ativo que é responsável por determinada doença (principalmente o câncer), podendo assim ter um diagnóstico precoce (STRATI et al., 2011).

Um exemplo para essa identificação é a Biópsia líquida onde, diferentemente da tecidual, há uma coleta de sangue total e nele é procurado resquício de DNA ou RNA das células cancerígenas. Esse tipo de exame é usado para a detecção de câncer de próstata onde há a procura de biomarcadores, nesse caso se trata do gene *ARV7* que é patognomônico para essa patologia. Além disso, procura-se DNA completo ou resquícios (ctDNA) das células tumorais circulantes que, quando constatada, mostra metástase. Sua maior vantagem é não ser invasiva como a tradicional, que precisa de uma pequena cirurgia onde se tira um pedaço do tecido, quando na biópsia líquida basta uma coleta de sangue comum, e tem a mesma eficácia (PUCHE-SANZ et al., 2020).

Ainda há a técnica scRNA-Seq (sequenciamento de RNA de uma célula única) que proporciona uma visão mais profunda e complexa de uma célula permitindo a comparação de pequenas diferenças entre células de um mesmo tecido. Para essa avaliação, as células são isoladas e lisadas, com o auxílio de um microscópio. Os seus RNA mensageiros são purificados e com um primer poli(T) é feita a transcrição reversa (fita complementar). Com essa transcrição, a cauda poli-A é adicionada (de forma emparelhada com o primer poli(T)) e, assim, é formado o cDNA. A partir dessa molécula, com a técnica de PCR, ocorre a amplificação resultando no estudo transcriptômico de resolução individual ou em comparação dessa célula (ZIEGENHAIN et al., 2017).

Uma aplicação para essa técnica é quando se quer estudar a diferença das células endócrinas e seu padrão hormonal que difere de uma para a outra. Isso auxilia na explicação do comportamento dessas mesmas células quando estão em condições normais e patológicas. Sabendo essa diferença, torna-se possível o diagnóstico dessa patologia e o estudo para tratamentos (XIN et al., 2019).

Outra aplicação dessa técnica foi usada no estudo da produção de insulina. Nesse estudo, houve a comparação de células pancreáticas que produziam e não produziam a insulina e porque isso ocorria em uma célula e não na outra. Essa pesquisa corroborou o entendimento dessa patologia e o desenvolvimento de tratamentos e cuidados para pacientes que não realizavam essa produção (EIZIRIK et al. 2012).

3.4. Proteômica

Essa parte das ciências ômicas estuda a identidade e quantifica o nível das proteínas expressas, suas funções e estruturas. Para isso, é preciso ferramentas de bioinformática para o processamento dos dados. Esse processamento se dá por programas que, ao receberem as informações, mostram o alinhamento da proteína, formas e tamanhos (ASLAM et al., 2017).

Para essa tecnologia, são utilizadas técnicas como:

- MALDI-TOF: é um método que usa a espectrometria de massa após a amostra ter sido ionizada. Ou seja, há a quebra dessas moléculas pela ionização e dessa forma o aparelho de espectrômetro faz a análise detectando a carga e massa dessa molécula. Assim é possível identificar se há a molécula e quantificar a proteína pela quantidade de carga emitida. Tudo isso é viável a partir da relação carga/massa, determinada nessa técnica (SINGHAL et al., 2015).
- Western Blot: nela, ocorre a separação das proteínas por massa molecular a partir de uma eletroforese em gel de poliacrilamida (nesse procedimento passa uma corrente elétrica pelo gel separando as amostras por massa molecular. a partir do campo elétrico estabelecido, as moléculas são separadas da mais leve para a mais pesada) e depois é transferida para uma membrana (transferência que pode ser feita por difusão, capilaridade ou vácuo). Com isso, podemos fazer a técnica em si que usa da conjugação de antígeno e anticorpo. Desse modo, podemos avaliar quantitativamente e qualitativamente a presença e quantidade dessa proteína específica (HIRANO, 2012).
- Gel 2D ou Eletroforese bidimensional: tem como objetivo separar as proteínas por massa molecular (também feita como primeiro passo antes do Western Blot). Essa separação é feita em amostras que contêm diversas proteínas e o estudo procura uma proteína específica. Nessa metodologia a divisão é feita, primeiramente, por massa molecular através de uma corrente elétrica em gel de poliacrilamida. Secundariamente ocorre a focalização isoeletrica, na qual essa fita onde há as proteínas separadas é colocada em um segundo gel, de forma quadricular, onde é posta uma corrente elétrica que separará estas proteínas, dentro da primeira divisão, por ponto isoeletrico. Ao final esse gel terá duas separações em um único resultado (FEY et al., 2001).

A partir da proteômica, podemos identificar, estudar e analisar os mecanismos celulares, pois nessa parte, há a produção de moléculas que podem ser marcadores para doenças. Ou seja, quando se quer saber se a pessoa tem um distúrbio (procurando por um diagnóstico) ou se tem uma predisposição a desenvolver a patologia, procuramos moléculas próprias que são produzidas por essa disfunção, chamados de biomarcadores. Através deles são gerados diagnósticos precoces e analisado o comportamento do organismo diante a uma anomalia (CASTAGNOLA et al., 2017).

Uma aplicação dessa técnica para diagnósticos de patologias é a procura do receptor tirosina quinase CD340 em câncer de mama ou do PSA (*Prostate Specific Antigen* - Antígeno Prostático Específico) no câncer de próstata. Essas proteínas são liberadas no sangue e quando encontradas em quantidades alteradas, indicam uma possível patologia naquele tecido ou órgão. Contudo, em relação às outras categorias, na Proteômica ainda há uma reduzida quantidade de informações e pesquisas a seu respeito. É uma área que necessita de aprimoramento e mais estudos para uma melhor utilização (BARBOSA et al., 2012).

Além disso, com a descoberta do novo Sars-CoV, iniciou-se um estudo com as proteínas que o constituem, em especial a proteína Spike, como anteriormente mencionado. Com isso, a proteômica se torna importante para o estudo de mecanismos de interações celulares como os que levam ao reconhecimento da proteína Spike pelas estruturas da membrana plasmática das células humanas permitindo a entrada da partícula viral. Assim, estudos para bloquear essa ação e desenvolver uma forma de tratamento e cura, se torna atingível (DU et al., 2009).

3.5. Metabolômica

Nesse grupo, é realizada uma análise quantitativa e qualitativa dos metabólitos mostrando sua medição. Isso se dá pelo resultado do fenótipo do sistema, ou seja, após a produção, junção e processamento de proteínas, são gerados os metabólitos. Estes estão presentes em organismos como um todo, ou em órgãos, tecidos e fluidos (BUJAK et al., 2015).

Os metabólitos se definem por serem o produto do metabolismo de uma célula. Esse metabolismo só é possível com a presença das proteínas formadas na expressão gênica (JACKSON et al., 2004).

Esse estudo envolve uma gama de assuntos pois é através do metabolismo que começamos a identificar, a maioria das mudanças e acontecimentos em um organismo. Mostra a diversidade química e a influência de fatores externos nas concentrações de metabólitos. São usados para a detecção de inúmeras patologias pois eles são responsáveis pelo equilíbrio do corpo (JOHNSON et al., 2016).

Um exemplo pode ser visto no exame de Ressonância Magnética onde é captada a alteração e concentração de um dado metabólito. Cada patologia tem sua mudança específica nos metabólitos que indica qual é a doença do paciente (MAZZEI et al., 2016).

E por meio da procura de biomarcadores, voltamos o diagnóstico para uma doença específica. Essa molécula marcadora é um resultado de alteração celular produzido por um metabólito gerado a partir de um desequilíbrio patológico. Esse metabólito produz Biomarcadores identificados em exames (RINSCHEN et al., 2019).

3.6. Ciências Integradoras

Essas ciências são usadas como complemento das ciências ômicas ou usadas de forma conjunta a todas as classes já descritas. Dentre todas, a mais importante para o desenvolvimento de análises usando as ciências ômicas é a Bioinformática, pois para se fazer a leitura de um genoma sequenciado, usam-se programas de Bioinformática específicos como:

- Blast: Sigla no idioma Inglês que significa *Basic Local Alignment Search Tool*. Esse programa tem como objetivo o alinhamento de proteínas e DNA, ou seja, há uma comparação das fitas de DNA e das proteínas sequenciadas. Essa comparação pode ser feita entre duas amostras sequenciadas ou com base no banco de dados em uma amostra já conhecida e com sua genética salva (CAMACHO et al., 2009);
- Mafft: Sigla em Inglês para o nome *Multiple Alignment using Fast Fourier Transform*. Esse programa é usado quando se quer fazer o alinhamento de múltiplas sequências de forma mais rápida. Se parece com o blast porém tem a diferença de ser mais rápido e fazer a comparação e alinhamento com mais sequências ao mesmo tempo (JACOB et al., 2020);

- Orthofinder: É um programa que compara os genomas, fazendo uma árvore filogenética, assim fica mais fácil uma comparação dos seres em análise. Nesse programa o genoma sequenciado é o foco. Por ele, analisa-se e compara o material, com base em um banco de dados, e identifica mudanças entre os ácidos nucleicos. Através dessa análise, é possível a construção da árvore filogenética a partir da identificação dessas mudanças notadas no programa (EMMS et al. 2015);

Ainda há muitos outros programas já existentes e em desenvolvimento para que a análise dos dados fique cada vez mais acessível e de fácil entendimento pois são de extrema importância para o desenvolvimento das pesquisas (OLIVER et al., 2015).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com o que foi abordado no trabalho, nota-se a importância das ciências ômicas. Os estudos de genômica, transcriptômica, proteômica, metabolômicas, ciências integradoras e todas as suas divisões são fundamentais para estabelecer as relações existentes na interpretação de exames, desenvolvimento de pesquisas para diagnósticos de patologias e seus tratamentos, desenvolvimento de medicamentos e suas toxicidades, pesquisas na parte agrícola com plantas de resistências a patógenos dentre muitas outras outras aplicações importantes.

Desde sua criação, essas ciências foram se desenvolvendo e aprimorando, levando inovações e facilidade para as áreas que as utilizam. Se mostrando importante para diversos objetivos.

Ainda assim, essa ciência se mostra nova e com a necessidade de aprimoramento pois ainda há técnicas com pouco estudo sobre como utilizá-la tornando-a superficial quando se quer estudá-la. Esse problema fica claro na parte da proteômica onde a bibliografia sobre o que é e suas aplicações são escassas e com poucas informações.

Já na Genômica, o estudo é aprimorado fornecendo diversos dados e explicações sobre a técnica e todas as suas subdivisões. Por ser mais usada e servir como base para as outras técnicas, a genômica se mostra com maior importância.

Com tudo o que foi descrito, mostra a importância desse estudo e aprimoramento da técnica para entender as doenças a longo e a curto prazo como o Sars-CoV, sendo sequenciado em 48 horas. Mesmo sendo uma ciência nova e começando suas aplicações na área médica a pouco tempo, com todas as tecnologias de hoje, espera-se um melhor aproveitamento das técnicas com inovações e descobertas.

REFERÊNCIAS

AHMADIAM, A. et al. Analysis of the p53 tumor suppressor gene by pyrosequencing. **Biotechniques**. 2000. doi: 10.2144/00281rr02

ALEXANDER, S. et al., Genesis: cluster analysis of microarray data, **Bioinformatics**. 2002. doi: 10.1093/bioinformatics/18.1.207

ASLAM, B. et al. Proteomics: Technologies and Their Applications. **Journal Chromatogr Science**. 2017. doi: 10.1093/chromsci/bmw167.

BARBOSA, B. E. et al., Proteomics: methodologies and applications to the study of human diseases. **Revista da Associação Médica Brasileira**. 2012. doi: doi.org/10.1590/S0104-42302012000300019

BONHAM-CARTER, O. et al. Alignment-free genetic sequence comparisons: a review of recent approaches by word analysis. **Briefings in bioinformatics**. 2013. doi: 10.1093/bib/bbt052

BOTERO, K. et al. Uso de las ciencias ômicas para el mejoramiento genético de cultivos. **Revista de Ciências Agrícolas**. 2018. doi: 10.22267/rcia.183502.92

BRASILEIRO, A. M. M. Manual de produção de textos acadêmicos e científicos. São Paulo: **editora ATLAS**. 2013

BRASLAVSKY, I. et al. Sequence information can be obtained from single DNA molecules. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America** 100. 2003.

- BROZYNSKA, M. et al. Genomics of crop wild relatives: expanding the gene pool for crop improvement. **Plant Biotechnology journal**. 2015. doi: 10.1111/pbi.12454
- BUJAK R. et al. Metabolomics for laboratory diagnostics. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. 2015. doi: 10.1016/j.jpba.2014.12.017.
- CAMACHO, C. et al. BLAST+: architecture and applications. **BMC Bioinformatics**. 2009 doi: 10.1186/1471-2105-10-421.
- CASTAGNOLA, M. et al., Salivary biomarkers and proteomics: future diagnostic and clinical utilities. **Acta Otorhinolaryngol Italian**. 2017. doi: 10.14639/0392-100X-1598.
- CHAISSON, M. J. et al. Mapping single molecule sequencing reads using basic local alignment with successive refinement (blasr): application and theory. **BMC Bioinformatics**. 2012.
- CHAMBERS, D.C. et al. Transcriptomics and single-cell RNA-sequencing. **Respirology**. 2019. doi: 10.1111/resp.13412.
- CHEN M, et al. Next-generation sequencing in liquid biopsy: cancer screening and early detection. **Human Genomics**. 2019. doi: 10.1186/s40246-019-0220-8.
- CIFANI, P. et al. Towards comprehensive and quantitative proteomics for diagnosis and therapy of human disease. **Proteomics**. 2017. doi:10.1002/pmic.201600079
- DEL GIACCO, L. et al. Introduction to genomics. **Methods in Molecular Biology**. 2012. doi: 10.1007/978-1-60327-216-2_6.
- DU, L. et al. The spike protein of SARS-CoV--a target for vaccine and therapeutic development. **Nature Reviews Microbiology**. 2009. doi: 10.1038/nrmicro2090.
- EIZIRIK, D.L. et al. The human pancreatic islet transcriptome: expression of candidate genes for type 1 diabetes and the impact of pro-inflammatory cytokines. **PLoS Genetics**. 2012. doi: 10.1371/journal.pgen.1002552

EMMS, D. M. et al. OrthoFinder: solving fundamental biases in whole genome comparisons dramatically improves orthogroup inference accuracy. **Genome Biology**. 2015. doi: 10.1186/s13059-015-0721-2.

FEY, S. J. et al. 2D or not 2D. Two-dimensional gel electrophoresis. **Current Opinion in Chemical Biology** 2001. doi: 10.1016/s1367-5931(00)00167-8.

GUIO, H. Hacia la medicina personalizada: implicancias de las ciencias básicas y las “ómicas” en la práctica clínica. **Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública**. 2015.

GUTIÉRREZ-SAMPERIO C. Bioética en ingeniería genética. Bioethics in genetic engineering. **Gaceta Médica de México**. 2002.

GREEN, E. D. et al. Human Genome Project: Twenty-five years of big biology. **Nature**. 2015. doi:10.1038/526029a.

HAMADEH, H. K. et al. An overview of toxicogenomics. **Current Issues in Molecular Biology**. 2002.

HAN, X. J. et al. Transcriptome Sequencing and Expression Analysis of Terpenoid Biosynthesis Genes in *Litsea cubeba*. **PLoS ONE**. 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0076890.

JACOB, M. D. et al. Evidence of absence treated as absence of evidence: The effects of variation in the number and distribution of gaps treated as missing data on the results of standard maximum likelihood analysis. **Molecular Phylogenetics and Evolution** 2020. doi: 10.1016/j.ympev.2020.106966.

JACKSON, A. J. et al. Metabolites and bioequivalence: past and present. **Clinical Pharmacokinet**. 2004. doi: 10.2165/00003088-200443100-00002

JOHNSON, C. H. et al. Metabolomics: beyond biomarkers and towards mechanisms. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**. 2016. doi: 10.1038/nrm.2016.25.

KUBISTA, M. et al. The real-time polymerase chain reaction. **Molecular Aspects of Medicine**. 2006.

LAU, E. et al. Omics, Big Data, and Precision Medicine in Cardiovascular Sciences. **Circulation Research**. 2018. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313161.

LUDWIG, S. et al. Coronaviruses and SARS-CoV-2: **A Brief Overview**. 2020. doi: 10.1213/ANE.0000000000004845.

MANZONI C, et al. Genome, transcriptome and proteome: the rise of omics data and their integration in biomedical sciences. **Briefings in Bioinformatics**. 2018. doi: 10.1093/bib/bbw114.

MAZZEI P. et al. Metabolomics by Proton High-Resolution Magic-Angle-Spinning Nuclear Magnetic Resonance of Tomato Plants Treated with Two Secondary Metabolites Isolated from Trichoderma. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**. 2016 doi: 10.1021/acs.jafc.6b00801.

METZKER, M. L. Sequencing technologies – the next generation. **Nature reviews Genetics** 2010.

MORENO, P. A. Multifractal bioinformatics: A proposal to the nonlinear interpretation of genome. **Ingeniería y Competitividad**, 2014.

MUZZEY, D. et al. Understanding the Basics of NGS: From Mechanism to Variant Calling. **Current Genetic Medicine Reports**. 2015. doi: 10.1007/s40142-015-0076-8.

NOOKAEW, I. et al. A comprehensive comparison of RNA-Seq-based transcriptome analysis from reads to differential gene expression and cross-comparison with microarrays: a case study in *Saccharomyces cerevisiae*. **Nucleic Acids Research**, 2012.

OBESO, D. et al. Multi-omics analysis points to altered platelet functions in severe food-associated respiratory allergy. **Allergy**. 2018 doi: 10.1111/all.13563.

ODLE, T. G. Precision Medicine in Breast Cancer. **Radiol Technology**. 2017. doi: 28298516.

OLIVEIRA, A. B. et al. Periódicos científicos das Ciências Agrárias: análise dos títulos brasileiros indexados na Web of Science e Scopus. **Perspectivas em Ciência da Informação**. 2017. doi: 10.1590/1981-5344/2582.

- OLIVER, G. R. et al., Bioinformatics for clinical next generation sequencing. **Clinical Chemist**. 2015. doi: 10.1373/clinchem.2014.224360.
- OTI, M. et al. Comparative Genomics in Homo sapiens. **Methods in Molecular Biology**. 2018. doi: 10.1007/978-1-4939-7463-4_18.
- PAGE, G. P. et al. Microarray analysis. **Methods in Molecular Biology**. 2007. doi: 10.1007/978-1-59745-530-5_20.
- PILLAY, T. S. Gene of the month: the 2019-nCoV/SARS-CoV-2 novel coronavirus spike protein. **Journal of Clinical Pathology**. 2020. doi: 10.1136/jclinpath-2020-206658.
- PSYCHOGIOS, N. et al. The human serum metabolome. **PLoS One**. 2011. doi:10.1371/journal.pone.0016957
- PUCHE-SANZ, I. et al. Liquid biopsy and prostate cancer. Current evidence applied to clinical practice. **Journal of Actas Urológicas Españolas**. 2020. doi: 10.1016/j.acuro.2019.08.007.
- RAMOS-LOPEZ, O. et al. Guide for Current Nutrigenetic, Nutrigenomic, and Nutriepigenetic Approaches for Precision Nutrition Involving the Prevention and Management of Chronic Diseases Associated with Obesity. **Nutrigenet Nutrigenomics**. 2017. doi: 10.1159/000477729.
- RINSCHEN, M. M. et al., Identification of bioactive metabolites using activity metabolomics. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**. 2019. doi: 10.1038/s41580-019-0108-4
- SFAR, S. et al. Le projet génome humain: programme fédérateur de la médecine génomique [Human genome project: a federator program of genomic medicine]. **Journal Pathologie Biologie (Paris)**. 2008. doi: 10.1016/j.patbio.2007.12.001.
- SHENDURE, J. et al. Next-generation DNA sequencing. **Nature biotechnology**. 2008.
- SINGHAL, N. et al. MALDI-TOF mass spectrometry: an emerging technology for microbial identification and diagnosis. **Frontiers in Microbiology** 2015. doi: 10.3389/fmicb.2015.00791.

STRATI, A. et al. Perfil de expressão gênica de células tumorais circulantes em câncer de mama por RT-qPCR. **BMC Cancer**. 2011. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-11-422>

VENTER, J. C. et al. The sequence of the human genome. **Science**, Washington, 2001.

VERDI, M. C. Q. Estudos das Ômicas: Genômica, Transcriptômica e Metagenômica. **Piracicaba**, 2019.

VON REUMONT, B. M. Studying Smaller and Neglected Organisms in Modern Evolutionary Venomics Implementing RNASeq (Transcriptomics)-A Critical Guide. **Toxins (Basel)**. 2018. doi:10.3390/toxins10070292

XIN, Y. et al., Single-cell RNA Sequencing and Analysis of Human Pancreatic Islets. **Journal JoVE**. 2019. doi:10.3791/59866

WANG, Z. et al. RNA-Seq: a revolutionary tool for transcriptomics. **Nature Reviews Genetics**. 2009. doi: 10.1038/nrg2484

WILLIAMS E. D. Genetics and bioethics: the current state of affairs. **Synth Philos**. 2002. doi: 15739301.

ZIEGENHAIN, C. et al. Comparative Analysis of Single-Cell RNA Sequencing Methods. **Molecular Cell**. 2017. doi:10.1016/j.molcel.2017.01.023